

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Clínica Universitária de Cardiologia – Prof. Doutor Fausto Pinto

Ano Lectivo 2015/2016

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

Péptido natriurético de tipo B: um (potencial) biomarcador
de aterosclerose

Sílvia dos Santos Balhana, nº12858

Orientadora: Prof^ª. Doutora Dulce Brito

Resumo

A aterosclerose é a principal entidade responsável pela patogénese da doença cardiovascular. É uma afecção sistémica que se manifesta de maneira focal, podendo afectar vários territórios arteriais como o território cerebral, coronário e outros territórios viscerais e periféricos. Clinicamente, doentes que se apresentem com um determinado evento aterotrombótico podem ter risco aumentado de desenvolver um novo evento, quer no mesmo território, quer em leitos arteriais diferentes. Mas como identificar os doentes que, tendo evidência de doença arterial num dado território, têm risco acrescido de ter afecção noutras?

À luz do conhecimento actual, é facto que o péptido natriurético de tipo B (BNP) e o seu fragmento terminal (NT-proBNP) não são exclusivamente biomarcadores de insuficiência cardíaca mas sim biomarcadores de *stress* cardiovascular, o que tem aberto caminho para a pesquisa de novas utilizações clínicas para estes péptidos.

O presente trabalho tem como objetivo ser uma revisão da literatura acerca da relação entre o risco de eventos adversos cardiovasculares e os níveis de peptídeos natriuréticos que, de acordo com bibliografia recente, pode ser entendida como uma curva em "U": baixos níveis de NT-proBNP (ou de BNP), poderão ser devidos a variações genéticas que determinem menor produção do péptido e consequentemente menos efeitos benéficos da sua actuação na regulação cardiovascular, com maior risco de desenvolvimento futuro de doença aterosclerótica e insuficiência cardíaca; níveis elevados de peptídeos natriuréticos, ainda que abaixo do limiar utilizado para o diagnóstico de insuficiência cardíaca, reflectem a existência de *stress* cardiovascular e têm valor potencial como biomarcadores de risco aterotrombótico.

No entanto, ainda que estes péptidos sejam potenciais biomarcadores de aterosclerose e possam no futuro constituir uma ferramenta adicional na avaliação do doente em risco, a aplicação prática de tal conhecimento é difícil e mais estudos são necessários para definir as múltiplas questões ainda em aberto.

Abstract: Atherosclerosis is the main responsible for pathogenesis of cardiovascular diseases. It is a systemic entity but clinical manifestations are focal and may affect several arterial territories like cerebral, coronary, visceral and peripheral territories.

Theoretically, patients presenting with one atherothrombotic event may have increased risk of developing a new event, either in the same territory or in different arterial beds. How can we discriminate patients risk of having a second atherothrombotic event?

Actual knowledge shows that natriuretic peptide type B (BNP) and its terminal fragment (NT-proBNP) are not exclusively biomarkers of cardiac insufficiency but cardiovascular stress biomarkers. This findings are giving new opportunities to studies about clinical importance of this peptides in atherosclerosis.

This work aims to be a literature review about the relationship between natriuretic peptide levels and the risk of have adverse cardiovascular events which, in the agreement with recent literature, can be understood as a "U" curve: low levels of NT-proBNP (and BNP) could be influenced by genetic variations that determine a lower production of this peptides and consequently, less beneficial effects of its action in cardiovascular regulation, with increased cardiovascular risk; High levels of natriuretic peptides, even below the threshold used to make the diagnosis of cardiac insufficiency, reflect the existence of cardiovascular stress and have potential value to be atherothrombotic risk biomarkers.

Natriuretic peptides are potential biomarkers of atherosclerosis and may constitute in the future an additional tool in risk assessment, but practical application of such knowledge is difficult and further studies are needed to answer some questions who are still open issues.

Abreviaturas

AIT - Acidente isquémico transitório

ANP - Péptido natriurético auricular

AVC - Acidente vascular cerebral

BNP - Péptido natriurético de tipo B

CE - Cardioembolismo

CNP - Péptido natriurético de tipo C

cTnT - Troponina T cardíaca

DAP – Doença Arterial Periférica

DCV – Doença Cardiovascular

HDL - *High-density lipoprotein*

Hs-cTnT - Troponina T de alta sensibilidade

IMA - *Ischemia-modified albumina*

IMC - Índice de massa corporal

LAA - *Large artery atherosclerosis*

LDL - *Low-density lipoprotein*

MACE - Eventos adversos cardiovasculares *major*

MRS - *Modified Rankin Scale*

NT- proANP – fragmento terminal do péptido natriurético auricular

NT-proBNP – fragmento terminal do péptido natriurético de tipo B

NT-proCNP – fragmento terminal do péptido natriurético de tipo C

SA – *Small arteries disease*

Introdução

A aterosclerose é a principal entidade responsável pela patogénese da doença cardiovascular (DCV). É uma entidade sistémica que se manifesta clinicamente de maneira focal, podendo afectar vários territórios arteriais como o território cerebral, o coronário e outros territórios viscerais e periféricos. Dado o seu carácter sistémico, é expectável que doentes que se apresentem com um determinado evento aterotrombótico tenham risco aumentado de desenvolver um novo evento, quer no mesmo território, quer em leitos arteriais diferentes (Figura 1 e Quadro 1). Conhecendo este risco, cabe aos profissionais de Saúde a realização duma anamnese e exame objectivo cuidadosos, no sentido de procurar manifestações clínicas que sugiram a existência de doença aterosclerótica nos vários territórios arteriais. Em determinados casos pode ser importante recorrer a exames complementares de diagnóstico para avaliação da permeabilidade dos diversos leitos arteriais, mesmo na ausência de manifestações clínicas evidentes. Mas como identificar os doentes que, tendo evidência de doença arterial num dado território, têm risco acrescido de ter afecção

noutros? Uma das “ferramentas” que tem sido utilizada para a estratificação do risco destes doentes é a aplicação de escalas de risco cardiovascular, como as escalas Framingham e Score, as quais no entanto, por não terem em conta um grande leque de factores de risco associados à aterosclerose, são menos sensíveis do que o desejado, não permitindo afirmar de forma objectiva quais os doentes que beneficiariam de estudos complementares adicionais. Assim, várias têm sido as abordagens no sentido de desenvolver novos e melhores marcadores que permitam identificar precocemente os indivíduos em maior risco (1).

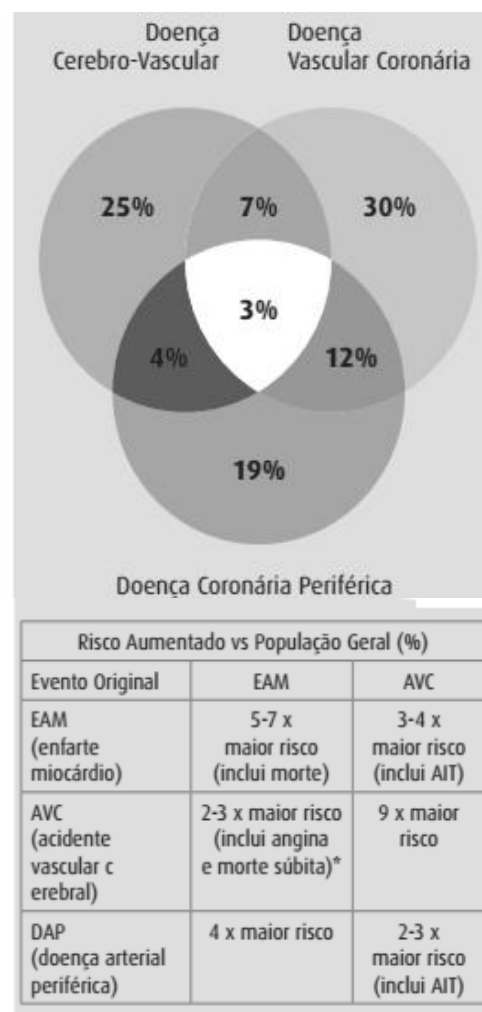


Figura 1 (em cima): Distribuição percentual da doença vascular aterosclerótica pelos vários territórios arteriais. **Quadro 1 (em baixo):** risco de desenvolvimento de um 2º evento aterotrombótico. Mello e Silva, A.M (2007). *Rev Factores de Risco* (1).

Os péptidos natriuréticos são uma família de péptidos geneticamente distintos mas com uma conformação estrutural semelhante, caracterizada por um anel peptídico com uma ponte de cisteína que se liga ao respectivo receptor. O péptido natriurético auricular (ANP) e o péptido natriurético de tipo B (BNP) são predominantemente segregados pelos cardiomiócitos, enquanto o péptido natriurético de tipo C (CNP) é produzido principalmente pelo sistema nervoso central, endotélio, osso e sistema reprodutor. Por cada peptídeo activo formado existem concentrações equimolares de fragmentos inactivos (NT- proANP, NT-proBNP e NT-proCNP), que embora não tenham efeito biológico conhecido, têm uma semi-vida plasmática mais longa, sendo assim biomarcadores mais adequados para uso clínico (2).

Destes péptidos, sublinha-se a importância do BNP (e do seu fragmento terminal, o NT-proBNP) cuja produção é particularmente acentuada pelos miócitos ventriculares em resposta a situações de sobrecarga de pressão e/ou expansão do volume. Estes peptídeos neurohormonais têm um papel importante na regulação hidro-electrolítica e na manutenção da pressão arterial através da promoção de vasodilatação, natriurese, homeostase do sistema renina-angiotensina-aldosterona e regulação do sistema nervoso simpático, contribuindo para a “harmonia” do sistema cardiovascular. A elevação analítica (plasmática) do BNP e do NT-proBNP acima dos valores de referência respectivos tem importância demonstrada no diagnóstico, prognóstico e monitorização de doentes com insuficiência cardíaca, sendo nas situações de insuficiência cardíaca grave, frequentemente por disfunção sistólica ventricular, que os seus valores estão mais elevados, tendo correlação com a gravidade clínica e hemodinâmica da síndrome (3).

À luz do conhecimento actual, é facto que o BNP e o NT-proBNP não são exclusivamente biomarcadores de insuficiência cardíaca mas sim biomarcadores de *stress* cardiovascular, o que tem aberto caminho para a pesquisa de novas utilizações para os péptidos natriuréticos, com particular relevo para os estudos que focam o aumento dos péptidos na doença aterosclerótica.

Pretende-se, neste trabalho, fazer uma revisão do tema à luz da literatura publicada até ao momento, na tentativa de esclarecer as seguintes questões:

- 1 - Poderão potencialmente os níveis plasmáticos de BNP e de NT-proBNP ser utilizados para estratificação do risco aterosclerótico, identificando os doentes que, tendo doença arterial num dado território, mais estão em risco de ter doença noutras

territórios, merecendo assim esses doentes ser alvo de investigação mais aprofundada?

2- Se a resposta a esta questão fôr sugerida pela evidência como “positiva”, como pode um biomarcador, medido num determinado momento e sendo sujeito a influências de ordem vária, prever a longo prazo a ocorrência de uma ampla variedade de eventos cardiovasculares numa população assintomática?

Péptidos natriuréticos na doença arterial coronária

Até há alguns anos, o *stress* ventricular por sobrecarga de pressão e/ou volume era o único estímulo conhecido como desencadeador da libertação de BNP e NT-proBNP. Porém, como adiante será referido, há cada vez mais evidência do aumento destes péptidos na doença coronária, sem disfunção ventricular. Tal pode ser explicado essencialmente por dois mecanismos fisiopatológicos:

- A **isquémia**, per se, actua como *trigger* para a produção e libertação de péptidos natriuréticos. Já em 1995, *Hama et al* (4), em modelos de experimentação animal, mostraram o aumento da expressão génica do BNP ventricular em ratinhos aos quais se induziu isquémia aguda do miocárdio. Os miócitos sobreviventes em torno dos tecidos necrosados foram intensamente corados com o anti-soro anti-BNP, indicando produção aumentada do péptido nas células remanescentes. Reflectindo a rápida indução da produção de BNP ventricular, a concentração do peptídeo no plasma subiu para cerca de 100 pg/mL nas primeiras 12 horas pós-enfarte, enquanto nos ratinhos-controlo manteve-se abaixo dos 70 pg/mL. Resultados idênticos foram também já demonstrados no ser humano, após a indução de isquémia miocárdica através de testes de *stress* não invasivos, concluindo-se que a isquémia e a subsequente hipóxia estimulava no tecido miocárdico a produção de BNP (5). Outros estudos em humanos mostraram que os níveis de BNP e NT-proBNP aumentam após intervenção coronária percutânea, devido à isquemia miocárdica transitória induzida pela insuflação do balão, mesmo quando as pressões de enchimento ventricular permanecem inalteradas (6); e que aumentam após o exercício em doentes com angina conhecida, havendo relação positiva entre o grau de elevação do BNP e a extensão do território afectado (7).
- A **aterosclerose**, como processo sistémico, é acompanhada de mecanismos contra-reguladores, incluindo o aumento da produção de BNP estimulado por

factores como a endotelina A, angiotensina II, factor de necrose tumoral α , entre outros. Tendo os peptídeos natriuréticos um papel fundamental no funcionamento cardiovascular (desde a regeneração endotelial, aumento dos efeitos do óxido nítrico, inibição de migração de células musculares lisas induzida por LDL oxidada, aumento do tónus parassimpático e outros mecanismos regulatórios do equilíbrio hidro-electrolítico e da pressão arterial), na presença de doença vascular, mesmo que subclínica, podem existir níveis elevados destes péptidos reflectindo uma sobre-regulação “compensatória” da produção de BNP como resposta neurohormonal sistémica, tendendo ao equilíbrio do *milieu* interno. Ainda que tendencialmente compensatório, níveis muito elevados de BNP e NT-proBNP reflectem o *stress* cardiovascular subjacente e correlacionam-se com o risco de desenvolvimento de eventos coronários (8, 9).

Vários artigos têm sido publicados com o objectivo de demonstrar a potencial importância prática destas premissas. *Ikeda et al* (10) demonstraram que, numa população sem outros factores que afectassem o NT pro-BNP, este poderia ser um biomarcador atractivo para predizer a existência de estenose coronária. Para tal, estudaram uma população de 110 indivíduos submetidos a angiografia, excluindo doentes com sintomatologia de insuficiência cardíaca, evidência ecocardiográfica de disfunção, alterações na ventriculografia esquerda, fibrilhação auricular, síndrome coronário agudo prévio, doença valvular, doença pulmonar, anemia ou insuficiência renal. Neste estudo, os valores de NT-proBNP (bem como o *ratio* LDL/HDL) mostraram ser preditores independentes da existência de estenose coronária, embora apenas o NT-proBNP demonstrasse ter sensibilidade e taxa de falsos positivos aceitável (82,5 e 34%, respectivamente) para ser utilizado como rastreio. Neste estudo não foi determinado um *cut-off* específico a partir do qual o aumento do NT-proBNP traduzisse risco de estenose, mas concluiu-se que este teria de ser idêntico para o sexo feminino e masculino e substancialmente mais baixo do que o limiar actualmente utilizado para o diagnóstico de doentes com insuficiência cardíaca. Os autores sublinharam ainda que, em teoria, o NT-proBNP deveria ser o biomarcador utilizado pois a sua semi-vida é 6 vezes superior à semi-vida do BNP (120 minutos para NT-proBNP e 20 minutos para BNP) tornando mais simples a detecção de pequenas variações no valor do peptídeo.

Sutter et al (8) também demonstraram o valor preditivo do NT-proBNP em relação à ocorrência de eventos coronários. Este estudo incidu numa população de 16 329 homens trabalhadores (operários fabris e administrativos de 25 indústrias na Bélgica), com idade entre 35 e 59 anos, seguidos durante

	Cases/ controls	Matched odds ratio (95% CI)
NT-pro-BNP		
Tertile 1 (<25.5 pg/mL)	16/72	1
Tertile 2 (25.5–45.6 pg/mL)	14/74	0.92 (0.41–2.05)
Tertile 3 (>45.6 pg/mL)	36/52	3.77 (1.74–8.20)

Quadro 2: Associação entre o aumento do NT-proBNP e o desenvolvimento de eventos coronários. *Sutter et al* (2005). *European Heart Journal* (8).

2,66 anos. Nesse período ocorreram eventos coronários em 82 indivíduos dos 16 329 participantes, porém, só 66 dos 82 indivíduos com eventos coronários tinham amostras de sangue iniciais válidas para determinação das variáveis analíticas basais. O valor médio (basal) de NT-proBNP registado nestes 66 indivíduos foi de 48,5 pg/mL (26,4–116,6), substancialmente superior ao obtido nos indivíduos controlo: 30 pg/mL (19,5 e 47,6). Foi no sub-grupo com valor basal de NT-proBNP mais elevado (Quadro 2) que se verificou a maior associação com o desenvolvimento de eventos coronários. Os autores concluíram que o NT-proBNP havia demonstrado ser um forte preditor de risco de eventos coronários independentemente de outros factores, tais como o índice de massa corporal (IMC), tabagismo, diabetes, hipertensão arterial, colesterol total, HDL, creatinina ou ainda a existência de doença arterial coronária prévia.

A maioria destes estudos reconhece o potencial dos péptidos natriuréticos no rastreio de doença coronária mas muitos deles afirmam que serão sobretudo úteis em combinação com a clínica e com outros marcadores. Por exemplo, *Lee et al* (11) demonstraram a importância de combinar o julgamento clínico com os níveis de BNP para aumentar a precisão do diagnóstico da isquémia miocárdica induzida pelo exercício físico.

Embora a evidência presente pareça ser, no geral, a favor da existência de alguma associação entre o aumento dos níveis plasmáticos do BNP/NT-proBNP e doença coronária, é necessário maior suporte científico, pois há também dados contraditórios. *Kragelund et al* (12) demonstraram que valores aumentados de NT-proBNP se associavam a doença coronária clinicamente significativa na angiografia. Apesar desta correlação, os autores mencionam que o NT-proBNP é ainda assim um “mau” teste de rastreio para prever a existência de lesões angiográficas em doentes com angina estável. *Mouridsen et al* (13) estudaram indivíduos com suspeita de doença coronária estável correlacionando o grau de estenoses detectadas em angiografia, os efeitos da intensidade do exercício e factores demográficos (como a idade e o sexo) com os valores

plasmáticos obtidos de NTpro-BNP e troponina T, apenas tendo encontrado associação entre doença arterial coronária e este último biomarcador. Esta associação não foi pois observada para o NT pro-BNP.

Péptidos natriuréticos na doença arterial periférica

A doença arterial periférica (DAP) é caracterizada por disfunção endotelial, rigidez arterial e estenose ou oclusão das artérias, sobretudo nos membros inferiores. Está associada a eventos cardiovasculares adversos, incluindo enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte. Além da morbidade e mortalidade associada, a incapacidade funcional é comum e leva a diminuição da qualidade de vida. Vários estudos têm mostrado associação entre a elevação dos péptidos natriuréticos em doentes com doença arterial periférica e a gravidade desta segundo a classificação de Leriche-Fontaine. O aumento do BNP na doença arterial periférica é explicado essencialmente por dois mecanismos fisiopatológicos:

- A **aterosclerose**, a principal causadora de disfunção endotelial e aumento da rigidez na doença arterial periférica, como processo sistémico, conduz a repercussões hemodinâmicas e é acompanhada de mecanismos contra-reguladores que conduzem a níveis plasmáticos mais elevados de péptidos natriuréticos produzidos nos cardiomiócitos.

É importante salientar que os factores de risco aterosclerótico que estão na base da instalação da doença arterial periférica, são semelhantes aos factores que predis põem à aterosclerose das artérias coronárias, podendo existir concomitantemente, num mesmo indivíduo, isquémia miocárdica mesmo que subclínica, contribuindo assim também para o aumento dos níveis plasmáticos de péptidos natriuréticos. Adicionalmente, à medida que todo o processo aterosclerótico evolui e se torna mais grave, o aumento da pós-carga, o aparecimento de rigidez ventricular, as alterações das pressões de enchimento ventricular e o *stress* parietal miocárdico acabarão por conduzir a disfunção cardíaca e a insuficiência cardíaca, com aumento da secreção de péptidos natriuréticos (14).

- A **isquémia**, *per se*, estimula a secreção periférica de péptidos natriuréticos. Kuhn et al (15), em experimentação animal, induziram isquémia do membro

inferior em ratinhos (através da laqueação da artéria femoral esquerda proximal à origem da artéria popliteia). Utilizando ensaios imunorreactivos identificaram nas fibras musculares isquemiadas, células-satélites como sendo a fonte de expressão de BNP, não se tendo isso observado em células quiescentes do membro não-isquémico. A célula-satélite é a principal célula-estaminal mitogénica no músculo esquelético. No adulto, as células-satélites são quiescentes e só se tornam activas em resposta ao *stress*, para permitir a regeneração de fibras musculares esqueléticas danificadas. Este estudo sugeriu que os péptidos natriuréticos, em particular o BNP, aumentam de forma compensatória após o fenómeno isquémico, contribuindo para a regeneração vascular.

Em conclusão, o aumento dos níveis de péptidos natriuréticos em doentes com DAP terá origem dupla: ventricular, sendo o *stress* miocárdico o principal motor da sua produção; e periférica, partir dos músculos esqueléticos isquémicos afectados, tal como sumariza a figura 2 (16).

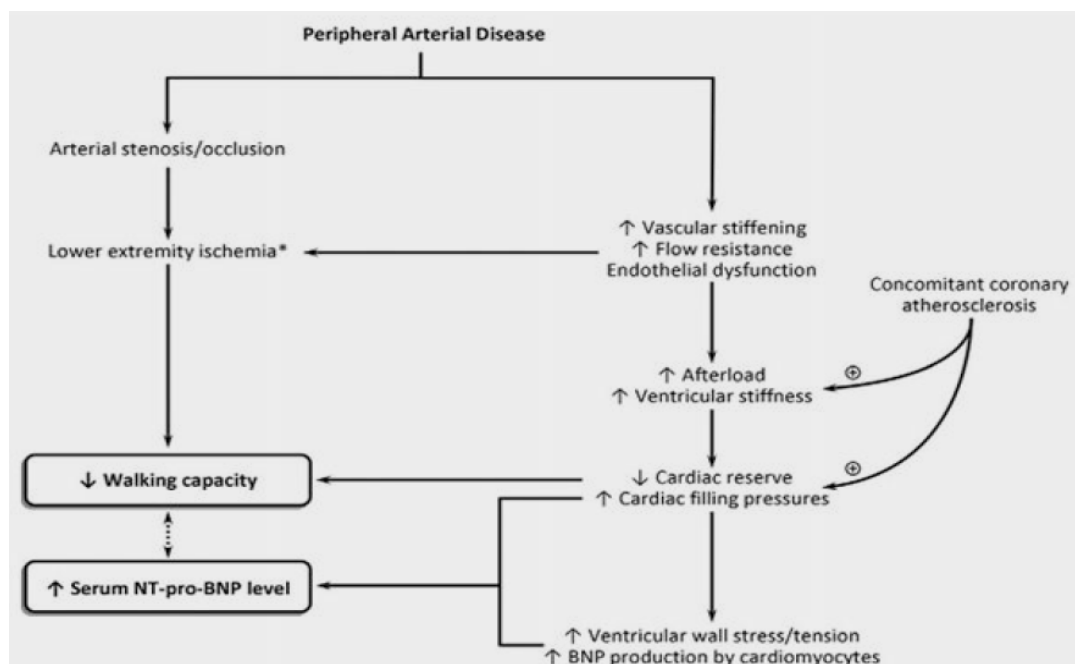


Figura 2: Possíveis mecanismos subjacentes à associação entre doença arterial periférica e o aumento do NT-proBNP. * A isquémia dos membros inferiores pode causar secreção de peptídeos natriuréticos de tipo B directamente das células-satélites presentes no músculo-esquelético em hipóxia. *Fan et al (2012). Angiology (16).*

Interessados em demonstrar o aumento dos péptidos natriuréticos na doença arterial periférica, *Montagnana et al (17)* avaliaram os valores de troponina T (cTnT),

“*ischemia-modified albumina*” (IMA, um biomarcador que tem sido utilizado em estudos para detecção de isquémia miocárdica, visto que o N-terminal da albumina sérica humana sofre modificações estruturais durante a exposição a condições isquémicas, devido à formação de radicais livres e espécies reactivas de oxigénio) e NT-proBNP em 35 doentes com DAP clinicamente sintomática (estadio 2-4 na classificação de Leriche-Fontaine) mas assintomáticos em termos de doença coronária ou insuficiência cardíaca. Estes doentes foram comparados com 20 indivíduos-controlo com factores de risco cardiovascular (hipertensão, diabetes, hiperlipidémia, entre outros) mas sem evidência clínica de DAP. Embora as concentrações de cTnT e IMA não tivessem demonstrado associação com a existência de DAP, os valores de NT-proBNP mostraram ser substancialmente mais elevados em doentes com DAP em comparação com os observados no grupo-controlo. Dando força a estes achados, *Jin et al* (18) demonstraram recentemente a importância do BNP como um potencial biomarcador para rastreio de doença arterial periférica em doentes com diabetes mellitus de tipo 2, um dos principais grupos populacionais em risco de eventos cardiovasculares.

A importância dos péptidos natriuréticos enquanto biomarcadores não se restringe apenas a identificar doentes com BNP aumentado e DAP mas também é útil na sua estratificação: *Kumakura et al* (19) demonstraram que os níveis de BNP plasmático em doentes com isquemia crítica dos membros inferiores eram superiores aos níveis de BNP observados em doentes com claudicação intermitente apenas. *Fan et al* (16) concluíram que níveis mais elevados de NT-proBNP se associavam a menor capacidade funcional em doentes com DAP, independentemente de possíveis factores de confundimento, como a idade, sexo, IMC, tabagismo, diabetes, hipertensão, doença cardíaca coronária, doença cerebrovascular, dislipidémia, terapêutica com estatinas, função renal, pressão de pulso e índice tornozelo-braço em repouso. *Stone et al* (20) também demonstraram o aumento dos valores de proteína C reactiva de alta sensibilidade e do BNP na DAP e a importância desse aumento na estratificação da gravidade da DAP: a elevação destes biomarcadores correlacionou-se com a maior probabilidade de ocorrência de eventos adversos cardiovasculares, maior necessidade de intervenções secundárias e maior probabilidade de perda de membros secundária à doença arterial periférica.

Este aumento dos peptídeos natriuréticos detectado na DAP pode ter efeitos benéficos promovendo a angiogénese, modificando a função endotelial vascular, reduzindo a carga cardíaca e melhorando o fornecimento de sangue para os membros inferiores por efeito vasodilatador. Tal efeito benéfico foi demonstrado em ratinhos, nos quais infusões em baixa dose de ANP reduziram a resistência vascular periférica. Por outro lado, ratinhos geneticamente modificados para sobreexpressarem BNP, e nos quais a isquémia dos membros inferiores foi induzida, demonstraram um processo de regeneração vascular acelerado comparativamente a ratinhos sem a sobreexpressão do BNP. Mais recentemente, *Park et al* (21) demonstraram estes benefícios com a infusão de ANP humano recombinante em doentes com doença arterial periférica e observaram aumento do índice tornozelo-braço, melhoria da dor em repouso e em trajectos de curta distância, e melhor cicatrização de úlceras.

Embora na presença de PAD a existência de níveis circulantes aumentados de BNP possa ser eventualmente uma resposta “compensatória”, ela representa a existência de um maior *stress* hemodinâmico e pode testemunhar isquemia do músculo-esquelético eventualmente em curso. Os níveis de NT-pro-BNP na DAP, além de se correlacionarem com a gravidade da doença arterial, são preditivos da mortalidade a 5 anos. Mais estudos são necessários para demonstrar se o NT-pro-BNP vai encontrar um lugar na estratificação de risco entre estes doentes e se estratégias de tratamento guiadas por níveis de NT-pro-BNP irão diminuir a morbidade e mortalidade associada à DAP (16, 21).

Péptidos natriuréticos na doença arterial cerebral

Numa primeira abordagem pode parecer simples a associação entre péptidos natriuréticos e patologia vascular cerebral: a presença de patologias cardíacas que se associam a acidente vascular cerebral (AVC) isquémico cardioembólico (como a fibrilhação auricular, o enfarte agudo do miocárdio, a existência de aneurisma ventricular e a existência de doença cardíaca valvular) podem elevar os níveis de BNP devido à existência de *stress* miocárdico. De acordo com a *Cerebral Embolism Task Force* (22), a fibrilhação auricular não-valvular é responsável por 45% dos acidentes vasculares cerebrais embólicos e como os níveis plasmáticos de NT-proBNP são comprovadamente mais elevados em doentes com fibrilhação auricular, tal facto

explicaria o aumento dos péptidos natriuréticos em alguns doentes com AVC isquémico.

No entanto, têm surgido estudos sobre a associação entre os níveis de BNP plasmático e o risco de acidente vascular cerebral, mesmo em indivíduos sem doença cardíaca identificada. Já em 1990 tal foi demonstrado por *Saper et al* (23): utilizando um anti-soro contra o péptido natriurético cerebral de porquinhos concluíram que toda a árvore vascular cerebral é intensamente enervada por fibras imunoreactivas ao BNP (mais intensamente na região circundante à artéria carótida interna e às porções proximais da artéria cerebral anterior, artéria cerebral média e artéria comunicante posterior), sugerindo que este peptídeo pode ser um vasodilatador essencial na circulação cerebral. Estes resultados abriram caminho para os estudos que sugerem que um insulto isquémico ao tecido cerebral também poderá induzir a secreção de BNP.

No *Framingham Heart Study* (24) observou-se um aumento de 4,9 vezes na incidência de AVC ou acidente isquémico transitório (AIT) em doentes com níveis plasmáticos de BNP no tercil mais elevado, em comparação com os doentes no tercil mais baixo. *Kistorp et al* (24) demonstraram que os níveis plasmáticos de NT- proBNP previam o risco de AVC ou AIT, sendo este 3,6 vezes superior nos indivíduos com valores acima do percentil 80 na população em geral. *Takahashia et al* (24) demonstraram que níveis plasmáticos elevados de BNP poderiam prever o risco de AVC isquémico, em homens, na população geral: no sexo masculino, após o ajuste para factores de risco cardiovascular clássicos e para a presença de fibrilhação auricular, a taxa de risco para a ocorrência de AVC isquémico foi significativamente mais elevada nos doentes estratificados no quartil mais alto de BNP plasmático. Neste estudo, no sexo feminino, a relação entre os níveis de BNP plasmático e o risco de AVC isquémico foi de importância marginal após o ajuste para a presença ou ausência de fibrilhação auricular. Adicionalmente, não foi possível excluir a contribuição de doença cardíaca estrutural assintomática, visto não ter sido realizado estudo ecocardiográfico previamente. *Mortezabeigi et al* (25) também concluíram que o BNP aumentaria em doentes com doença vascular cerebral afirmando ainda que este péptido natriurético seria capaz de prever recorrência de um acidente isquémico transitório após um primeiro AIT. *Dadu et al* (26) demonstraram que tanto o NT-proBNP como a troponina T de alta sensibilidade (hs-cTnT) estão elevados em doentes com acidentes vasculares cerebrais silenciosos - diagnosticados em exames de imagem por ressonância magnética - sugerindo que estes

biomarcadores cardiovasculares poderiam ser úteis na identificação de indivíduos com lesões vasculares subclínicas. Além de preditor de risco, os péptidos natriuréticos poderão ter também um papel prognóstico visto que os níveis de BNP são significativamente mais elevados em doentes com enfartes mais extensos e *score Modified Rankin Scale* (MRS) e CHADS2 mais elevados (27).

Ainda que o aumento da concentração plasmática de péptidos natriuréticos possa estar relacionado com o risco de ocorrência de um evento vascular cerebral e com a gravidade do mesmo, esta extrapolação assume contornos complexos:

- A tradução destas premissas para a prática clínica é difícil e a sua implicação também difícil de avaliar, pois os péptidos natriuréticos parecem adicionar apenas um valor preditivo *minor* aos dados recolhidos pela clínica (28).
- O aumento do BNP parece variar com a etiologia do AVC isquémico: *Seo Hyun et al* (29) estudaram 141 doentes com AVC, classificado em diferentes sub-tipos - aterosclerose de grandes artérias (LAA), cardioembolismo (CE) ou doença de pequenos vasos (SA). Comparados com os 61 indivíduos saudáveis, os doentes com AVC tinham valores superiores de BNP plasmático. O nível de BNP observado mostrou ainda diferenças entre os grupos LAA, CE e SA, estando significativamente mais aumentado pela seguinte ordem: CE ($253,8 \pm 337,1$ pg / mL), LAA ($61,6 \pm 78,8$ pg / mL) e SA ($25,3 \pm 24,8$ pg / mL). A concentração média de BNP foi maior no grupo CE do que nos outros subtipos. Assim, a etiologia cardioembólica parece estar particularmente associada a valores mais elevados do peptídeo (30).
- Existe ainda evidência contraditória à anteriormente citada, que apenas demonstra que níveis elevados de BNP são um marcador de acidente vascular cerebral cardioembólico, porém, sem nenhuma associação significativa entre o BNP e outros subtipos de AVC (31). Estes resultados díspares sublinham a importância da realização de mais estudos para esclarecimento das questões em aberto.

Poderá o péptido natriurético de tipo B ser um marcador de aterosclerose?

Mishra et al (32) demonstraram em 983 indivíduos com doença coronária estável, que tanto o BNP como o NT-proBNP eram preditores de eventos adversos cardiovasculares *major* (MACE), nomeadamente tempo de hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio não-fatal, AVC ou AIT e morte cardiovascular. No entanto, o NT-proBNP demonstrou superioridade em relação ao BNP na determinação do risco de evolução para MACE. *Wannamethee et al* (33) concluíram que em homens com e sem doença cardiovascular, o NT -proBNP estava associado de forma significativa ao risco de ocorrência de eventos cardiovasculares.

O artigo de revisão de *deFilippi et al* (34) sublinha a existência de estudos com múltiplas coortes de indivíduos da população em geral, nos quais os níveis de péptidos natriuréticos foram relacionados com a evolução para insuficiência cardíaca e morte cardiovascular, independentemente do sexo, idade e etnia. Acrescenta ainda que, em indivíduos assintomáticos mas com factores de risco cardiovascular [Estádio A de Insuficiência Cardíaca (Quadro 3), segundo a classificação do *American College of Cardiology* (35)], o valor do peptídeo natriurético é tanto mais elevado quanto maior o risco destes indivíduos. Os sub-grupos de maior risco dentro das coortes, têm uma maior carga subclínica de doença cardiovascular e provavelmente representam uma “zona de transição” entre o estágio A e o estágio B, segundo a classificação do *American College of Cardiology*.

AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY AND AMERICAN HEART ASSOCIATION (ACC/AHA) STAGES ¹			
AT RISK FOR HEART FAILURE		HEART FAILURE	
Stage A	Stage B	Stage C	Stage D
At high risk for heart failure but without structural changes or symptoms	Structural heart disease but without signs or symptoms of heart failure	Structural heart disease with prior or current symptoms of heart failure	Refractory heart failure including specialized interventions

Quadro 3: Estratificação de doentes em risco de desenvolver insuficiência cardíaca e de doentes com insuficiência cardíaca manifesta. *Yancy et al* (2013). *J Am Coll Cardiol* (35).

McKie et al (36) avaliaram o valor preditivo do NT- proANP, ANP e NT-proBNP numa coorte de 2042 indivíduos na comunidade, sem insuficiência cardíaca. Demonstraram que o ANP não tem valor preditivo para morbilidade ou mortalidade cardiovascular, ao

passo que o NT- proANP permite prever a mortalidade por eventos cardiovasculares após o ajuste para factores como a idade, o sexo e o IMC. Além disso, os resultados deste estudo confirmam uma vez mais que uma elevação, mesmo mínima, de NT - proBNP é um preditor independente de morte, insuficiência cardíaca e enfarte do miocárdio mesmo após o ajuste para factores de risco cardiovasculares. Sugere ainda que, na população em geral, sem insuficiência cardíaca, o NT-proBNP é um biomarcador superior em comparação com o ANP ou NT- proANP em predizer a mortalidade cardiovascular. Os achados de *McKie et al* (36) contribuem mais uma vez para a noção de que doentes sem insuficiência cardíaca mas com elevadas concentrações plasmáticas de peptídeos natriuréticos, devem ser considerados como potenciais beneficiários de intervenções destinadas a prevenir a progressão da doença cardiovascular.

Recentemente, dados do *Framingham Heart Study* (37) também demonstraram que os níveis aumentados de péptidos natriuréticos são fortes preditores de morbilidade e mortalidade cardiovascular em indivíduos na comunidade, sem insuficiência cardíaca. Embora estes resultados tenham sido consistentes para ambos os péptidos natriuréticos produzidos nos cardiomiócitos, os níveis de BNP superaram os níveis de NT-proANP em relação à maioria dos resultados, permitindo concluir que uma única determinação de BNP pode fornecer informação prognóstica em indivíduos da comunidade mesmo após o ajuste para factores de risco convencionais e mesmo quando os níveis estão abaixo do limiar usado para identificar doentes com insuficiência cardíaca (o percentil 80, utilizado para predizer o risco de eventos cardiovasculares nesta coorte, rondou valores na ordem dos 20,0 pg/mL para os homens e 23,3 pg/mL para as mulheres). A relação entre este aumento subliminar do peptídeo e os indivíduos que viriam a desenvolver eventos cardiovasculares foi mais forte para predizer o risco de insuficiência cardíaca e fibrilhação auricular, mas também existem importantes associações entre os níveis de peptídeos natriuréticos plasmáticos e o risco de morte por qualquer causa, acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório e um primeiro evento cardiovascular maior. Esta elevação pode ser relevante mesmo antes do aparecimento de sintomatologia cardiovascular.

Dada a baixa taxa de eventos cardiovasculares nos indivíduos com níveis de peptídeo natriurético mais baixos, menor atenção tem sido dada ao aspecto da estratificação do risco neste sub-grupo, reconhecendo apenas a trajectória ascendente como estando

associada a um risco aumentado de disfunção ventricular esquerda e futuro desenvolvimento de insuficiência cardíaca. No entanto, *DeFilippi et al* (34) acrescentam ainda uma nova questão à utilização potencial dos valores dos péptidos natriuréticos: se estes exercem um efeito metabólico protector importante, a sua diminuição excessiva será relevante? Alguns estudos debruçam-se sobre este aspecto: na coorte MESA, em indivíduos sem doença cardiovascular evidente e cujos níveis de NT -proBNP estão abaixo de um ponto de inflexão de cerca de 100 pg/mL, foi observada a existência de uma relação inversa com vários factores de risco metabólicos, ou seja, quanto menores os níveis plasmáticos de NT-proBNP obtidos, maiores os níveis de LDL, colesterol total e maiores os níveis de outros marcadores de risco referidos no estudo. O estudo ARIC também mostrou a existência duma relação inversa entre os níveis basais de NT-proBNP e o desenvolvimento de diabetes, mais uma vez, para níveis < 100 pg/mL. Estes estudos colocam a hipótese de existirem variações genéticas que possam explicar níveis de peptídeo natriurético mais baixos em alguns sub-grupos, como os afro-americanos, os quais são mais propensos do que os caucasianos para ter baixos níveis de NT-proBNP e um risco maior de desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Também o estudo CARDIA de jovens adultos entre 18 e 30 anos, demonstrou que os afro-americanos tinham propensão a desenvolver insuficiência cardíaca, em comparação com os caucasianos. No estudo MESA, resultados semelhantes foram obtidos: afro-americanos têm 2 vezes mais incidência de insuficiência cardíaca e em 75% dos casos de etiologia não-isquémica. Outros estudos epidemiológicos também já demonstraram a importância da diminuição dos péptidos natriuréticos, sublinhando que pessoas com obesidade, resistência à insulina e diabetes também têm níveis de ANP e BNP reduzidos, contribuindo para aumentar o risco cardiovascular global destes doentes. Mas contrariamente ao que acontece quando os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos estão aumentos, a diminuição dos níveis destes parece ser uma causa e não uma consequência do *stress* cardiovascular: indivíduos que apresentam susceptibilidade genética para valores basais diminuídos de peptídeos natriuréticos parecem ter mais risco de vir a desenvolver obesidade ou resistência à insulina (2).

Em suma, o espectro de risco cardiovascular de acordo com os níveis dos peptídeos natriuréticos pode ser entendido como uma curva em "U" (figura 3): baixos níveis de NT-proBNP (ou de BNP) poderão ser devidos a variações genéticas que determinem menor resposta compensatória, com maior risco de desenvolvimento futuro de insuficiência cardíaca e outras adversidades cardiovasculares; níveis elevados de peptídeos natriuréticos, ainda que abaixo do limiar utilizado para o diagnóstico de insuficiência cardíaca, reflectem a existência de *stress* cardiovascular e têm valor potencial como biomarcadores de risco cardiovascular (34).

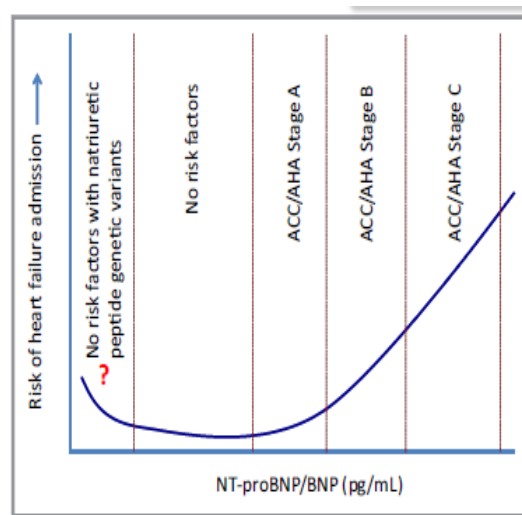


Figura 3: Associação entre valores de NT-proBNP e o risco cardiovascular, delineando uma curva em “U”. DeFilippi et al (2015). *J American Heart Association* (34).

Conclusões

Os peptídeos natriuréticos desempenham um papel fundamental na homeostase cardiovascular.

Níveis mais elevados de NT-proBNP e de BNP, ainda que abaixo do limiar de diagnóstico de insuficiência cardíaca, parecem estar associados à presença de factores de risco cardiovascular, a doença coronária, a doença arterial periférica, a doença vascular cerebral e a doença cardíaca estrutural mesmo que assintomática, havendo assim uma relação directa entre a elevação dos níveis de péptidos natriuréticos e a existência de risco cardiovascular. No entanto, embora a elevação de NT –proBNP e de BNP pudesse potencialmente servir como biomarcador pré-clínico de doença cardiovascular e auxiliar na identificação de doentes em risco, tal carece de um valor de corte que ainda não foi identificado nos estudos supracitados.

No outro lado do espectro, níveis baixos de peptídeos natriuréticos são tradicionalmente considerados como indicadores de baixo a muito baixo risco cardiovascular, mas níveis muito diminuídos de NT-proBNP e de BNP são encontrados de forma desproporcionada em alguns grupos, nomeadamente na população afro-americana e na população obesa

(provavelmente por variações genéticas), constituindo a diminuição *per se* um factor de risco cardiovascular, que se correlaciona com uma maior incidência de eventos aterotrombóticos e de insuficiência cardíaca.

Os péptidos natriuréticos, particularmente o BNP e o NT-proBNP, são potenciais biomarcadores de aterosclerose e de doença cardiovascular. Embora a aplicação prática de tal conhecimento seja difícil e mais estudos sejam necessários para definir questões em aberto, poderão no futuro constituir uma ferramenta adicional na avaliação do doente em risco e fazer parte de uma estratégia que oriente a necessidade de avaliação complementar e de tratamento desses doentes, sempre com o objectivo da identificação precoce e da redução da incidência de eventos cardiovasculares adversos.

Referências Bibliográficas

- (1) Mello e Silva AM. (2007) *Aterosclerose: Doença Sistêmica com manifestações focais – Territórios e Manifestações Clínicas*. Rev Factores de Risco. N°6 (Julho-Setembro): 40-45.
- (2) Gruden G, Landi A, Bruno G. (2014) *Natriuretic Peptides, Heart, and Adipose Tissue: New Findings and Future Developments for Diabetes Research*. Diabetes Care. N° 11 (Novembro): 2899-2908.
- (3) Brito D. (2003) *BNP: Indicador de Progressão de Disfunção Ventricular Esquerda?* Rev Portuguesa de Cardiologia. N°22: 339-345.
- (4) Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, Masuda I, Nakanishi K, Yoshimasa T, Hashimoto Y, Yamaguchi M, Hori R, Yasue H, Nakao K. (1995) *Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction*. Circulation. N°92: 1558–1564.
- (5) Nadir MA, Witham MD, Szwejkowski BR, Struthers AD. (2011) *Meta-analysis of B-type natriuretic peptide's ability to identify stress induced myocardial ischemia*. American Journal of Cardiology. N°107: 662-667.
- (6) Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. (2000) *Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty*. Clinical Cardiology. N°23: 776–780.
- (7) Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. (1995) *Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptide during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris*. Clinical Science. N°88: 551–556.
- (8) Sutter J, Bacquer D, Cuypers S, Delanghe J, Buyzere M, Kornitzer M, Backer G. (2005) *Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration predicts coronary events in men at work: a report from the BELSTRESS study*. European Heart Journal. N°26: 2644–2649.
- (9) Ventura HO, Silver MA. (2011) *Natriuretic Peptides as Markers of Cardiovascular Risk: The Story Continues*. Mayo Clin Proceedings. N°86 (Dezembro): 1143-1145.
- (10) Ikeda N, Nakamura M, Yazaki Y, Ono T, Yamamoto M, Ito S, Yokouchi I, Yajima S, Iijima R, Hara H, Takagi T, Sugi K. (2011) *A slightly elevated level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide can predict coronary artery disease in a population with normal left ventricular function*. Heart Vessels. N°26: 473-479.

- (11) Lee G, Mann Sou S, Twerenbold R, Reichlin T, Oshima S, Hochgruber T, Zürcher S, Matter D, Tanglay Y, Freese M, Honegger U, Wild D, Rentsch K, Osswald S, Zellweger MJ, Mueller C. (2014) *B-type natriuretic peptide and clinical judgment in the detection of exercise-induced myocardial ischemia*. American Journal of Medicine. N°127:427-435.
- (12) Kragelund C, Grønning B, Omland T, Køber L, Strande S, Steffensen R, Hildebrandt P. (2006) *Is N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) a useful screening test for angiographic findings in patients with stable coronary disease?* American Heart Journal. N°151:712.e1-712.e7.
- (13) Mouridsen MR, Sajadieh A, Carlsen CM, Mattsson N, Heitmann M, Nielsen OW. (2015) *Troponin T and N-terminal pro B-Type natriuretic peptide and presence of coronary artery disease*. J Clin Lab Invest. N°28 (Janeiro):1-9.
- (14) Gornik HL, Creager MA. (2006) *Contemporary management of peripheral arterial disease*. Cleve Clin J Med. N°73: 30–37.
- (15) Kuhn M, Völker K, Schwarz K, Carbajo-Lozoya J, Flögel U, Jacoby C, Stypmann J, Van Eickels M, Gambaryan S, Hartmann M, Werner M, Wieland T, Schrader J, Baba HA. (2009) *The natriuretic peptide/guanylyl cyclase—a system functions as a stress-responsive regulator of angiogenesis in mice*. J Clin Invest. N°119: 2019–2030.
- (16) Fan J, Jouni H, Khaleghi M, Bailey KR, Kullo IJ. (2012) *Serum N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels Are Associated With Functional Capacity in Patients With Peripheral Arterial Disease*. Angiology. N°63 (Agosto): 435–442.
- (17) Montagnana M, Lippi G, Fava C, Minuz P, Santonastaso CL, Arosio E, Guidi GC. (2006) *Ischemia-modified albumin and NT-prohormone-brain natriuretic peptide in peripheral arterial disease*. Clin Chem Lab Med. N°44: 207-212.
- (18) Jin Q, Ye W, Chen H, He X, Li T, Liu Q, Zhong L, Xu L, Han C. (2014) *Brain natriuretic peptide are associated with peripheral arterial disease in subjects with type-2 diabetes mellitus*. BMC Endocrine Disorders. N°14 (Março): 27.
- (19) Kumakura H, Kanai H, Araki Y, Hojo Y, Kasama S, Sumino H, Iwasaki T, Takayama Y, Ichikawa S, Fujita K, Nakashima K, Minami K. (2013) *Differences in brain natriuretic peptide and other factors between Japanese peripheral arterial disease patients with critical limb ischemia and intermittent claudication*. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. N°11: 798-806.

- (20) Stone PA, Schlarb H, Campbell JE, Williams D, Thompson SN, John M, Campbell JR, Abu Rahma AF. (2014) *C-reactive protein and brain natriuretic peptide as predictors of adverse events after lower extremity endovascular revascularization*. J Vascular Surgery. N°60 (Setembro): 652-660.
- (21) Park K, Itoh H, Yamahara K, et al. (2008) *Therapeutic potential of atrial natriuretic peptide administration on peripheral arterial diseases*. Endocrinology. N°149: 483–491.
- (22) Fonseca AC, Brito D, Pinho e Melo T, Geraldes R, Canhão P, Caplan LR, Ferro JM. (2014) *N-terminal pro-brain natriuretic peptide shows diagnostic accuracy for detecting atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients*. Int J Stroke. N°9 (Junho): 419-425.
- (23) Saper CB, Kibbe MR, Hurley KM, Spencer S, Holmes HR, Leahy KM, Needleman P. (1990) *Brain natriuretic peptide-like immunoreactive innervation of the cerebrovascular system in the rat*. Stroke. N°67 (Novembro): 1345-1354.
- (24) Takahashia T, Nakamura M, Onodab T, Ohsawab M, Tannob K, Itai K, Sakatab K, Sakumaa M, Tanakaa F, Makitaa S, Yoshidac Y, Ogawac A, Kawamurad K, Okayamae A. (2009) *Predictive value of plasma B-type natriuretic peptide for ischemic stroke: A community-based longitudinal study*. Atherosclerosis. N°207 (Novembro): 298-303.
- (25) Mortezaeigi HR, Taghizadeh A, Talebi M, Amini K, Goldust M. (2013) *ABCD2 Score and BNP Level in Patients with TIA and Cerebral Stroke*. Pakistan Journal of Biological Sciences. N°16: 1393-1397.
- (26) Dadu RT, Fornage M, Virani SS, Nambi V, Hoogeveen RC, Boerwinkle E, Alonso A, Gottesman RF, Mosley TH, Ballantyne CM. (2013) *Cardiovascular biomarkers and subclinical brain disease in the atherosclerosis risk in communities study*. Stroke. N°44 (Junho): 1803-1808.
- (27) Maruyama K, Shiga T, Iijima M, Moriya S, Mizuno S, Toi S, Arai K, Kyomi A, Abe K, Uchiyama S. (2014) *Brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke*. J Stroke Cerebrovasc Dis. N°23 (Maio-Junho): 967-972.
- (28) Duello KM, Nagel JP, Blackshear JL, Freeman WD. (2013) *B-type natriuretic peptides and mortality after stroke: a systematic review and meta-analysis*. Neurology. N°81 (Dezembro): 1976-1985.
- (29) Seo Hyun K, Ji-Yong L, Sang Hyun P, Hyun-Chan J, Eun JL, Sei-Jin C, Sung-Soo L. (2013) *Plasma B-type Natriuretic Peptide Level in Patients with Acute*

- Cerebral Infarction according to Infarction Subtype and Infarction Volume.* International Journal of Medical Sciences. N°10 :103-109.
- (30) Zhixina W, Lianhongc Y, Weib H, Liandab L, Longyuana Ji, Yingjianb Z, Jinliang W, Mingfeng H. (2013) *The value of the use of plasma B-type natriuretic peptide among acute ischemic stroke patients in a Chinese emergency department.* Clin Neurol Neurosurg. N°115(Setembro) :1671-1676.
 - (31) Chaudhuri JR, Sharma VK, Mridula KR, Balaraju B, Bandaru VC. (2015) *Association of plasma brain natriuretic Peptide levels in acute ischemic stroke subtypes and outcome.* J Stroke Cerebrovasc Dis. N°24 (Fevereiro): 485-491.
 - (32) Mishra RK, Beatty AL, Jaganath R, Regan M, Wu AB, Whooley MA. (2014) *B-type Natriuretic Peptides for the Prediction of Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease: The Heart and Soul Study.* Journal of American Heart Association. N°436 (Setembro): 68-71.
 - (33) Wannamethee SG, Welsh P, Lowe GD, et al. (2011) *N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a more useful predictor of cardiovascular disease risk than C-reactive protein in older men with and without preexisting cardiovascular disease.* J Am Coll Cardiol. N°58: 56–64.
 - (34) DeFilippi CR, Seliger SL. (2015) *Natriuretic Peptide and Cardiovascular Risk: Is It About “U”?* Journal of American Heart Association. N°21 (Agosto).
 - (35) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. (2013) *ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* J Am Coll Cardiol. N° 62:e147-e239.
 - (36) McKie PM, Cataliotti A, Sangaralingham SJ. (2011) *Predictive utility of atrial, N-terminal pro-atrial, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides for mortality and cardiovascular events in the general community: a 9-year follow-up study.* Mayo Clin Proc. N° 86: 1154–1160.
 - (37) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. (2004) *Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death.* N Engl J Med. N°350: 655–663.